



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Urologia

Tumor de *Wilms* no Adulto: Case Report

Inês Patação Cavaleiro Ângelo

JULHO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Urologia

Tumor de *Wilms* no Adulto: Case Report

Inês Patação Cavaleiro Ângelo

Orientado por:

Dr. Tiago Ribeiro de Oliveira

Prof. Dr. Tito Palmela Leitão

JULHO'2019

Resumo

O tumor de *Wilms* constitui uma das neoplasias renais malignas mais frequentes em idade pediátrica, correspondendo a 85-90% dos casos. A incidência em adultos é cerca de 0.2 por milhão por ano. Apesar de, em termos histológicos não existirem diferenças entre os grupos etários, a apresentação clínica em idade adulta é distinta. Dado o reduzido número de casos em idade adulta, existe uma escassa evidência sobre a estratégia terapêutica mais adequada, pelo que as opções terapêuticas são semelhantes independentemente da idade. O prognóstico é considerado pior nos adultos.

Este trabalho descreve o caso de uma doente de 23 anos diagnosticada com Tumor de *Wilms* em estadio IV, que realizou nefrectomia citoredutora e quimioterapia neoadjuvante e adjuvante. Observou-se progressão da doença durante os 15 meses de seguimento, que culminou com o falecimento da doente.

Abstract

Wilms ' tumor is considered one of the most common malignant kidney neoplasms in pediatric age, corresponding to 85-90% of the cases. The incidence in adults is about 0.2 per million per year. In histologic terms there is no difference between the age groups. However, the clinical presentation in adults is not the same. Given the small number of adult cases, there is scant evidence on the most appropriate therapeutic strategy, so the therapeutic options are similar regardless of age. The prognosis is considered worse in adults.

This work describes the case of a 23-year-old patient diagnosed with stage IV Wilms ' tumor, which held cytoreductive nephrectomy and pre-and postoperative chemotherapy. Disease progression was observed during the 15 months of follow-up, culminating in the death of the patient.

Palavras-chave: Tumor de Wilms no adulto, quimioterapia, progressão da doença, prognóstico

Keywords: Adult Wilms'tumor, chemotherapy, progression of disease, metastases

Índice

I. Resumo/Abstract	Página 3
II. Introdução	Página 6
III. Caso Clínico	Página 7
IV. Discussão	Página 18
V. Agradecimentos	Página 24
VI. Bibliografia	Página 25

Introdução

O tumor de *Wilms* (ou Nefroblastoma) é um dos tumores malignos mais frequentes na infância, correspondendo à quarta neoplasia mais frequente em idade pediátrica. [1] A incidência deste tumor em adultos é bastante baixa (menos de 1% de todos os tumores renais diagnosticados), com aproximadamente 300 casos documentados em toda a literatura médica [1] e, como tal, o facto de estarem descritos tão poucos casos clínicos tem implicações quer no diagnóstico quer na abordagem terapêutica destes doentes nesta faixa etária. [1,3,6] Em termos de diagnóstico, alguns aspetos clínicos podem auxiliar na suspeita desta neoplasia. No caso das crianças é mais frequente observar-se ao exame físico uma massa abdominal indolor à palpação e de rápido crescimento; enquanto que os adultos apresentam lombalgias associadas a hematúria [6,7]. O diagnóstico definitivo é baseado nos achados obtidos pela anatomia patológica bem como nos exames imagiológicos, independentemente da idade do doente. [5,7] Em termos de plano terapêutico, existe uma grande percentagem de crianças que obtêm cura da doença em comparação com doentes mais velhos, em que a percentagem de cura é bastante pequena e onde é necessário o uso de protocolos terapêuticos mais agressivos com o objetivo de aumentar a esperança de vida destes doentes. [11] O prognóstico destes doentes é considerado pior devido não só à reduzida experiência clínica de oncologistas e patologistas, como também ao frequente estadio avançado da doença à data do diagnóstico, à elevada incidência de recorrência da mesma após terapêutica e à reduzida resposta aos tratamentos realizados [1,3,6,10]. O presente trabalho tem o objetivo de descrever o caso de uma doente de 23 anos, diagnosticada com Nefroblastoma estadio IV (doença pleuro-pulmonar à data do diagnóstico) que realizou nefrectomia citorredutora e quimioterapia pré e pós-operatória. Após 15 meses de seguimento, foram observados alguns efeitos tóxicos do tratamento realizado (toxicidade hematológica e trombose venosa dural) bem como a progressão da doença (surgimento de metástases ósseas, mamárias e cerebrais), que culminou no falecimento da doente por hemorragia intracraniana decorrente de lesões cerebrais secundárias.

Caso clínico

Doente de 23 anos, sexo feminino, leucodérmica, recém-licenciada em Psicologia, sem antecedentes pessoais e familiares relevantes, recorre aos Cuidados de Saúde Primários em julho de 2017 por quadro clínico com 2 meses de evolução de lombalgia direita e hematúria, sem outros sintomas ou sinais acompanhantes. As análises laboratoriais sanguíneas e urinárias à data estavam inalteradas. A Ecografia renal realizada na altura demonstrava uma lesão expansiva sólida com ponto de partida no terço superior do rim direito com diâmetros aproximados de 8x6 cm, que se estendia ao seio renal. A Tomografia Computorizada (TC) abdominal (**Figura 1 e 2**) permitiu caracterizar melhor a lesão como sendo uma volumosa e expansiva lesão neoplásica da porção superior do rim direito (cerca de 9 cm de diâmetro longitudinal), com captação de contraste, invasão da veia renal, disseminação ganglionar retroperitoneal e disseminação visceral secundária difusa no parênquima pulmonar, bilateralmente e na pleura parietal direita.

A Radiografia torácica (**Figura 3**) mostra uma infiltração metastática pulmonar direita associada a derrame pleural direito. A doente é referenciada para o Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG) perante a hipótese diagnóstica de neoplasia do rim direito estadio IV. Em agosto de 2017, realizou-se biópsia pleural guiada por TC tendo sido observado tecido conjuntivo infiltrado por neoplasia epitelial de configuração tubular e sólida, com células arredondadas, pouco pleomórficas e com pouco citoplasma, não se observando mitoses. Estas células eram PAX8+, CK7+, CK20-, Vimentina+, P63- e CD10+ (marcação heterogénea). Constatou-se, então, que a biópsia possuía aspectos histológicos e imunofenotípicos compatíveis com secundarização de neoplasia de origem renal. A análise citológica do líquido pleural revelou citologia positiva para células neoplásicas, tendo sido enviado material para estudo citogenético. A análise por CGH revelou em todas as células o ganho de 1q21-q43, 14q11.2-q24 e 17p11.2-q21 bem como o ganho dos cromossomas 8 e 21 e a perda de 6q21-q43 em 30% das células. O ganho de 1q foi considerado como fator de mau prognóstico na altura. A análise por FISH com sonda para o gene WT1 revelou que 86% dos núcleos tinham número normal de cópias para o gene WT1 e 12% dos núcleos tinham uma só cópia do gene, pelo que esta percentagem foi

considerada baixa para haver deleção do gene WT1 na amostra colhida. Como tal, foi colocado o diagnóstico de Nefroblastoma estadio IV, mas não específico com alterações de mau prognóstico.

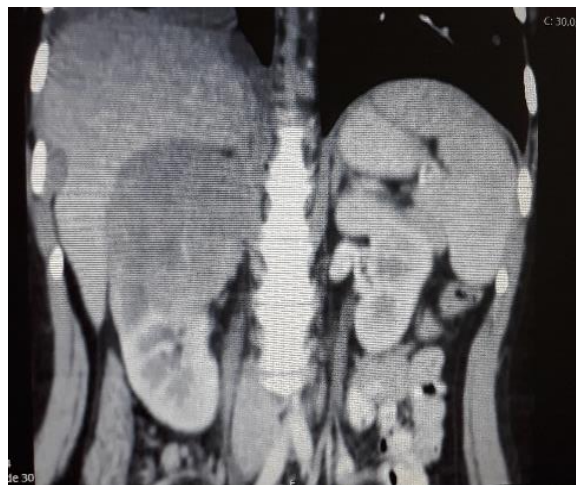


Figura 1 e 2. TC abdominal: Volumosa lesão neoplásica do rim direito com invasão e disseminação.

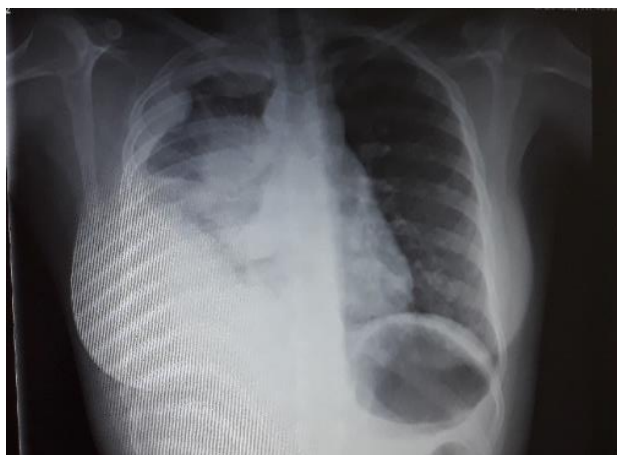
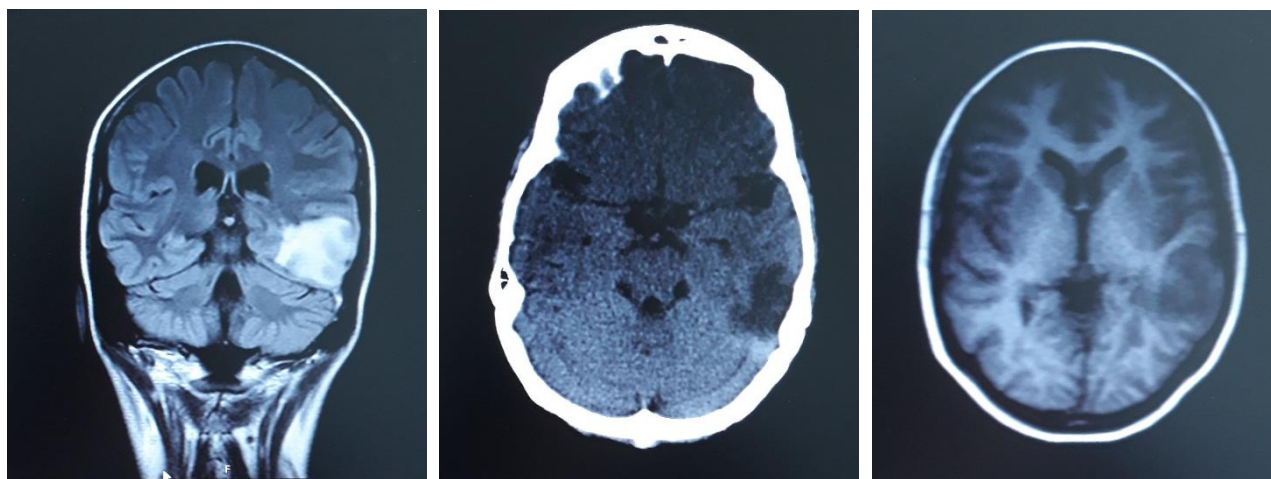


Figura 3. Radiografia Torácica: Infiltração metastática pulmonar direita associada a derrame pleural.

O caso desta doente foi discutido em contexto de reunião multidisciplinar com os serviços de Oncologia Médica, Urologia, Pneumologia, Psicologia e Psiquiatria, tendo sido iniciado o protocolo *Umbrella* (Colaboração internacional que procura estudar e reunir informação relativa a todos os tumores renais pediátricos, com o objetivo de criar recomendações em termos de diagnóstico e terapêutica) com realização de quimioterapia pré-operatória (Vincristina nas semanas 2, 3, 4, 5 e 6 + Actinomicina nas semanas 3 e 5 + Doxorubicina na semana 5). Após 2ª semana de terapêutica, foi internada por crise convulsiva no contexto de Trombose venosa dural do Seio Transverso, Seio Sigmóide e golfo da Veia Jugular à esquerda e enfarte venoso temporo-occipital ipsilateral, tendo este episódio sido associado a possível efeito adverso da quimioterapia. A **Figura 4.1** revela as várias imagens obtidas por Ressonância Magnética (RM) CE, em sequências coronal e axial, T1 e T2 e a **Figura 4.2** mostra uma Veno-RM, utilizando uma sequência de contraste de fase.



Figuras 4.1 RM CE: Trombose venosa dural do Seio Transverso, Seio Sigmóide e golfo da Veia Jugular à esquerda e enfarte venoso temporo-occipital ipsilateral



Figura 4.2 Veno- RM: Ausência de sinal de fluxo no estudo realizado, compatível com trombose venosa dural

Foi instituída terapêutica farmacológica com anti-coagulante (enoxaparina) e anti-epiléptica (levetiracetam), com boa evolução do ponto de vista clínico e sem sequelas neurológicas associadas. Após conclusão do protocolo, realizou nova TC Toraco-Abdomino-Pélvica (TAP) de reavaliação (**figura 5.**) que se mostrou sobreponível à anteriormente realizada, com manutenção das várias lesões pleurais (implantes de consideráveis dimensões à direita e bilateralmente múltiplos nódulos que se distribuem de forma aleatória por ambos os campos pulmonares), envolvimento diafragmático homolateral e com continuidade da cápsula hepática, vários implantes peritoneais e adenopatias, com manutenção do tamanho da lesão renal e suspeita de trombo tumoral na veia renal e veia cava. (**Figura 6.**)



Figura 5. TC Torácica pós- quimioterapia com protocolo *Umbrella*, com manutenção de várias lesões pleurais, envolvimento diafragmático, peritoneal e adenopatias.

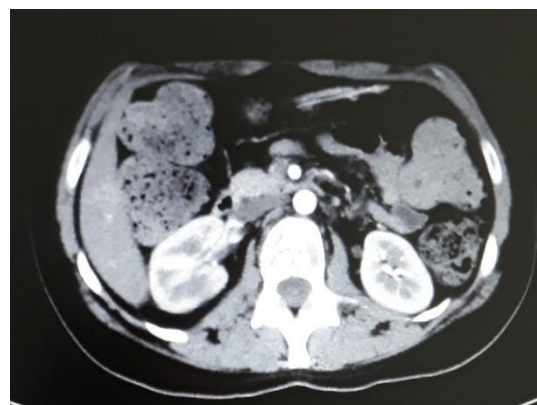


Figura 6. TC TAP: Suspeita de trombo na veia cava e veia renal.

Em outubro de 2018, a doente é submetida a Nefrectomia direita citorrredutora e Trombectomia da veia cava com incisão xifopúbica pela equipa de Urologia do IPOLFG, tendo sido feita clampagem da veia cava acima e abaixo do trombo e da veia renal esquerda com torniquetes vasculares bem como clampagem do pedículo renal em bloco, cavotomia e trombectomia completa. Intraoperatoriamente, identificou-se uma lesão macroscópica paracava em direção cefálica que permaneceu irresecável. Estimou-se uma perda hemática de 1000cc com transfusão de 1U concentrado eritrocitário intraoperatoriamente. A doente manteve-se internada sob vigilância do ponto de vista pós-operatório durante cerca de uma semana no serviço, sem complicações cirúrgicas a registar e com evolução clínica favorável. A anatomia patológica descreveu, em termos macroscópicos, uma peça operatória de nefrectomia total, com rim de dimensões 12x7x4cm, o uretero de 1.5 cm comprimento e a glândula suprarrenal de 5cm no maior eixo. Na metade superior do rim existia um tumor branco nacarado e firme, mal delimitado, com 4.8cm de maior eixo, com extensão extrarrenal, invasão da glândula suprarrenal e do seio renal, sem particularidades do sistema pielocalicial e/ou do uretero. Em termos microscópicos, o dito tumor de 4.8 cm de maior eixo era do tipo epitelial, com menos de 10% de células em necrose e sem anaplasia (**Figuras 7, 8, 9.1, 9.2 e 9.3**). A invasão do seio renal estava presente através de linfangioses bem como a invasão linfovascular. A árvore pielocalicial não mostrou indícios de tecido neoplásico. Em relação à margem cirúrgica, foi constatado tecido neoplásico adjacente à margem no tecido adiposo perirrenal. Os trombos da Veia Cava não continham tecido neoplásico. Através do estudo da peça operatória, este tumor foi considerado como de risco intermédio.

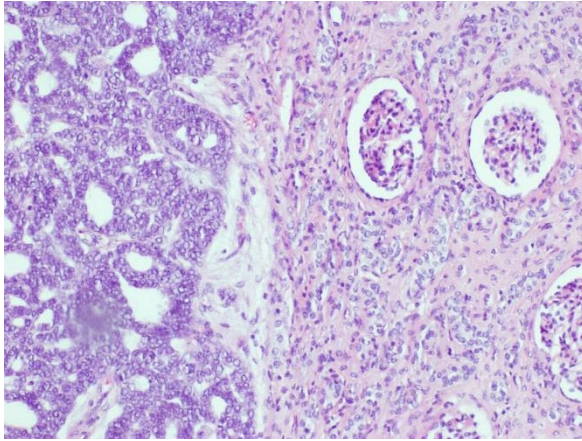


Figura 7. Corte histológico de nefroblastoma (esquerda) e rim sem patologia subjacente (direita), *H&E* - 4x.

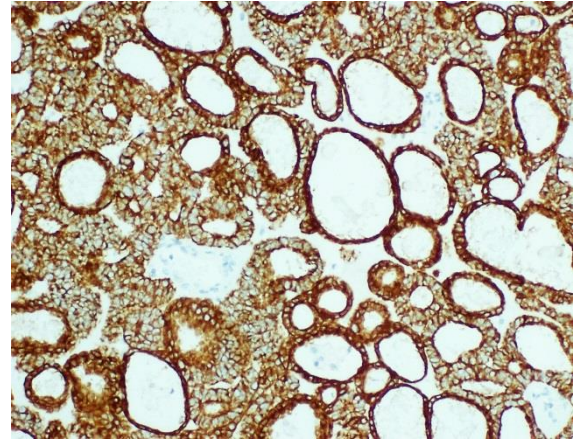


Figura 8. Imunohistoquímica com marcação positiva para queratina, 4x.

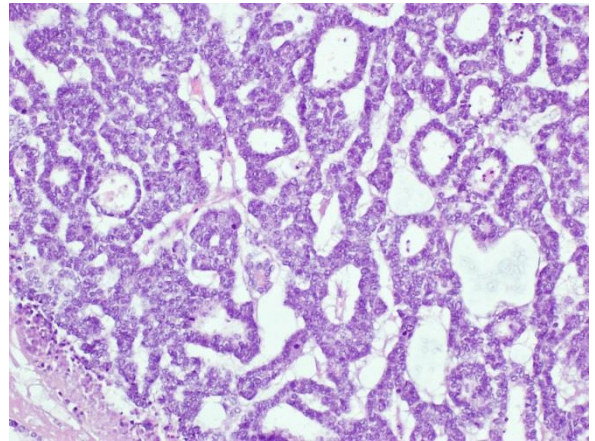
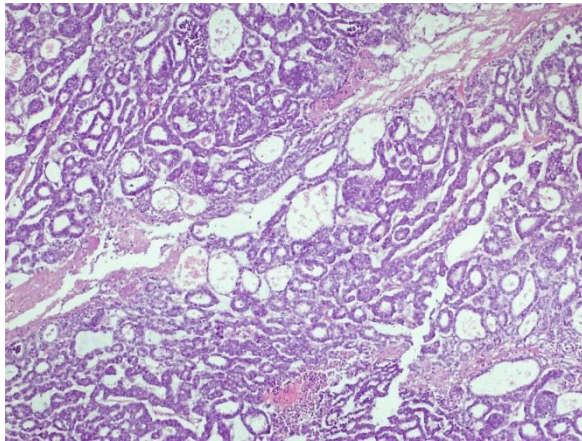


Figura 9.1 e 9.2. Elementos epiteliais presentes no tumor, *H&E* – 4x e 10x respetivamente.

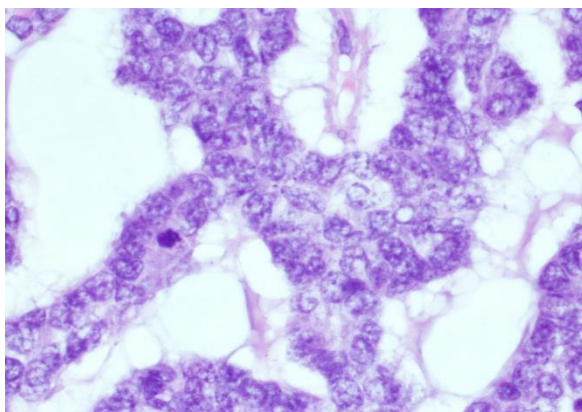


Figura 9.3. Mitose em célula tumoral, *H&E* –10x.

Iniciou-se, um mês depois da cirurgia, novo protocolo de quimioterapia pós-operatória (4 fármacos – doxorubicina, carboplatina, etoposido e ciclofosfamida): ciclofosfamida D1-D3 e doxorubicina D1 com 4 administrações no total, com início na semana 1, 7, 19 e 31 e carboplatina D1-D3 e etoposido D1-D3 nas semanas 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 e 34. Em abril de 2018, por queixas persistentes de toracalgia à direita e na grelha costal esquerda, foi realizada nova TC TAP que revela marcados aspetos de envolvimento metastático pleuropulmonar à direita, focos nodulares parenquimatosos à esquerda em relação com depósitos secundários que aumentaram de dimensões relativamente à documentação anterior. Verificou-se, igualmente, manutenção de envolvimento adenopático ao longo da bainha linfática laterotraqueal direita superior e inferior continuando-se até ao espaço pré e subcarínico e hilar pulmonar direito. Quatro lesões hepáticas secundárias com 5.1, 14.5, 26 e 33 mm foram observadas que, em conjunto com uma lesão no espaço intercostal/peritoneal posterior à direita justa hepática com 22.8 mm de maior dimensão, sugeriram metastização hepática *de novo*.

Com esta hipótese de metastização hepática *de novo* (doente encontrava-se na altura na semana 16 do esquema de quimioterapia) foi iniciado novo protocolo terapêutico (ifosfamida, carboplatina e etoposido) que, logo após o 1º ciclo, levou a um período prolongado de neutropenia febril (isolamento de *Klebsiella pneumoniae* sensível a Ertapenem), anemia e trombocitopenia, que justificou o recurso a antibioterapia, transfusões plaquetárias e de concentrado eritrocitário. Começou tratamento com G-CSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*), com o objetivo de melhorar do ponto de vista neutropénico. Doente recusou internamento, apesar de repetidamente aconselhado pela sua médica assistente. A biópsia medular revela uma medula óssea hipocelular de etiologia iatrogénica provável, sem infiltração de tecido neoplásico. Como tal, a doente não realizou qualquer tratamento durante cerca de seis semanas por toxicidade hematológica com consequente progressão tumoral nos registos imagiológicos. De forma a reduzir os efeitos tóxicos hematológicos iniciou novo ciclo de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel.

Em agosto de 2018, foi detetado ao exame físico um nódulo mamário no quadrante supero-interno direito. A ecografia mamária (**Figura 10.**) mostrou dois nódulos à direita, um quisto de conteúdo puro com 5 mm e um nódulo hiporrefletor sólido em localização supero-interna, homogêneo e relativamente bem circunscrito, com contorno ligeiramente anfractuoso, de diâmetro máximo estimado de 12mm. Neste grupo etário e neste contexto oncológico foi colocada a hipótese de metastização secundária. Realizou-se igualmente uma cintigrafia óssea (**Figura 11.**) com estudo de corpo inteiro e imagens parcelares do tórax e identificou-se heterogeneidade da distribuição do radiofármaco na coluna vertebral (envolvimento de várias vértebras, especialmente D3, D5, D9-12), grelha costal (múltiplas vértebras bilateralmente), clavícula, omoplatas, úmero direito (cabeça e terço médio diáfise), bacia e fêmures (regiões proximais bilateralmente e terço médio diáfise direita), compatíveis com envolvimento ósseo/osteomedular secundário. A radiografia torácica mostrou alguma melhoria da infiltração pulmonar direita (**Figura 12.**)

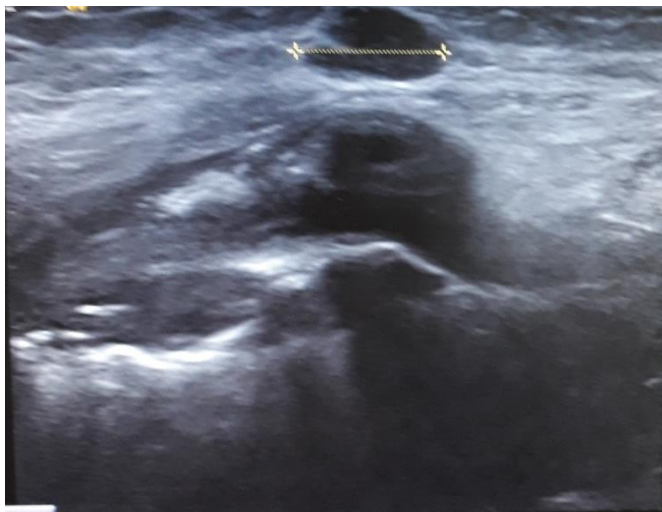


Figura 10. Ecografia mamária mostrando nódulo sólido direito de possível etiologia metastática

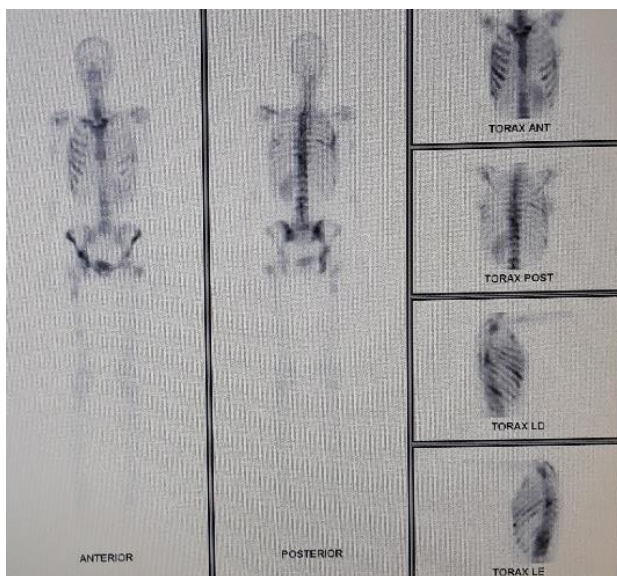


Figura 11. Cintigrafia óssea com múltiplas lesões secundárias a possível metastização.



Figura 12. Radiografia torácica com melhoria da infiltração pulmonar e manutenção do derrame pleural

Iniciou paclitaxel e carboplatina semanal de forma a não prolongar demasiado o tempo sem terapêutica dirigida à doença pela toxicidade hematológica associada. Durante todo este processo, a doente encontrava-se com queixas de cansaço fácil para esforços cada vez menores, manutenção do quadro de depressão medular com recurso regular a imunohemoterapia, anorexia e toracalgia de grande intensidade e impacto nas suas atividades de vida diárias (doente referia episódios diários de dor ligeira a moderada alternados com episódios ocasionais de intensidade máxima na escala numérica da dor). Durante o acompanhamento por parte da Consulta da Dor do IPO, houve necessidade de analgesia em doses cada vez superiores. Houve, por isso, necessidade de realizar ajustar a dose de Morfina para 20mg/ml solução oral, Tramadol para 100mg, e colocação de adesivo transdérmico com Buprenorfina que mostrou algum efeito benéfico na qualidade de vida da doente. Por quadro de depressão major e ansiedade, houve seguimento em contexto de consulta de Psiquiatria com medicação anti-depressiva, ansiolítica e anti-psicótica, nomeadamente Mirtazapina, Alprazolam e Olanzapina. Dado o prognóstico da doença, foi iniciado seguimento na Unidade de Cuidados Paliativos do IPO com equipa multidisciplinar e fornecido apoio importante tanto à doente em questão como aos pais e restantes familiares/cuidadores.

Houve, por isso, investimento no esclarecimento da evolução possível da doença e seu prognóstico, na melhoria da qualidade de vida no que diz respeito a sintomas que colocassem a mesma em causa e no apoio psicológico, psiquiátrico e social aos cuidadores mais próximos.

Em novembro de 2018, a doente dá entrada no Serviço de Urgência (SU) do Hospital Garcia de Orta (HGO) em Almada por quadro clínico de agravamento súbito do estado de consciência, hemiplegia do membro superior direito, afasia, sudorese profusa e agitação. Dados os antecedentes médicos da doente e com base nestas alterações, foi colocada a hipótese de metastização do Sistema Nervoso Central. A TC- CE (**Figura 13.**) revelou múltiplas lesões intra axiais supratentoriais espontaneamente hiperdensas heterogéneas, cortico-subcorticais (frontal esquerda, fronto-parietal esquerda, parieto-calosa esquerda, temporo-basal esquerda e parieto-occipital direita). As lesões de maiores dimensões (6 cm lobo frontal esquerdo e 4 cm parieto-occipital direita) apresentavam hemorragia intralesional e halo de edema vasogénico, com efeito de massa locorregional, moldagem ventricular e desvio direito da vertente anterior da foice cerebral. Coexistiam, igualmente, lesões de menores dimensões hiperdensas subcorticais frontal direita, cerebelosa paramediana esquerda e mesencefálica esquerda, bem como atenuação dos sulcos corticais da convexidade cerebral, com cisternas da base permeáveis e discreto componente hemorrágico subaracnoideu e intraventricular com incipiente hidrocefalia.

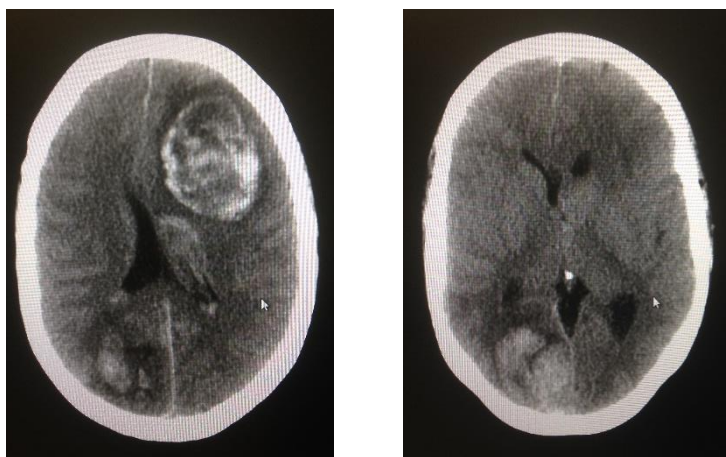


Figura 13. TC-CE de urgência: Metastização do SNC associada a hemorragia extensa do lobo frontal esquerdo, desvio da linha média e hidrocefalia.

Com base nestas alterações imagiológicas marcadas, no exame objetivo e na ausência de indicação cirúrgica, optou-se por iniciar medidas de conforto/paliativas por parte da equipa multidisciplinar de Cuidados Paliativos.

O óbito da doente foi declarado no dia seguinte à admissão no serviço de urgência.

Discussão

O tumor de Wilms, também conhecido como nefroblastoma tem origem provável metanéfrica [6]. Corresponde à neoplasia renal mais frequente em idade pediátrica (85-90% dos casos), com maior incidência até aos 5 anos de idade e um pico entre os 3 e 4 anos [1,4,11]. A taxa de incidência anual em crianças com menos de 15 anos de idade encontra-se entre os 7 a 10 casos por milhão, o que corresponde a uma percentagem de 6-7% de todas as neoplasias pediátricas malignas. [1,3] Trata-se de um tumor bastante raro em adultos, com uma incidência anual de 0.2 por milhão por ano nos Estados Unidos e na Europa, nos quais representa menos de 1% de todos os tumores renais diagnosticados. Em toda a literatura médica foram registados aproximadamente 300 casos e o doente mais idoso descrito tinha 85 anos. [1,11,15] Existe distribuição uniforme em termos de género. Habitualmente à data do diagnóstico, os adultos apresentam um estadio avançado com cerca de 50% dos casos em estadio III e IV em comparação com 30% nas crianças. Em termos histopatológicos não existe grande diferença entre este tumor em crianças e em adultos. O padrão histológico clássico é o trifásico com elementos de blastema, epitélio e estroma na análise microscópica, sendo que os primeiros estão mais associados a tumores mais agressivos e com pior prognóstico. [5,7] Para efeitos de diagnóstico é a anatomia patológica que tem um papel determinante, baseando-se nos critérios definidos por Kilton *et al.* [6] Estes incluem: 1) o tumor em questão deve ser uma neoplasia renal primária; 2) devem estar presentes componentes de células de blastema (redondas ou fusiformes); 3) devem ser observados túbulos abortivos, embrionários ou estruturas glomerulares; 4) não pode estar presente nenhuma zona que faça o diagnóstico de Carcinoma renal; 5) confirmação da histologia e 6) doente com idade superior a 15 anos. A imunohistoquímica permite a distinção com outros tumores raros com características semelhantes como Sarcoma renal, Nefroma mesoblástico, Sarcoma de células claras ou Tumor rabdoide. [6,7] A base genética não se encontra totalmente esclarecida atualmente. Tratando-se de uma doença esporádica, apenas em 1-2% dos casos existe história familiar deste tumor. [8] Foram observadas mutações com perda de função em genes supressores de tumor

incluindo o gene WT1 no cromossoma 11p13 (mutado em 10% dos casos), p53, 11p, 7p, 16p e 1p. [5,8]

A sintomatologia difere consoante a faixa etária do doente. Enquanto que na idade pediátrica observa-se, ao exame físico, uma massa abdominal indolorosa à palpação de crescimento rápido, nos adultos é mais frequente o aparecimento de lombalgia persistente associada a hematúria. [6,7] Os exames radiológicos não permitem a distinção com o carcinoma renal. [3] A metastização normalmente ocorre a nível pulmonar, hepático e, mais raramente, a nível dos ossos, pele, bexiga, cólon, sistema nervoso central e rim contralateral. [5]

Em termos de *outcome* clínico, os doentes adultos apresentam resultados inferiores, embora tratados com os mesmos protocolos terapêuticos que as crianças. [3,10] A falta de experiência dos oncologistas e patologistas, a falta de tratamento standardizado, a baixa incidência destes tumores em pessoas mais velhas, o frequente estadio avançado da doença à data do diagnóstico, a elevada incidência de recorrência da mesma após terapêutica e a reduzida resposta dos tratamentos realizados são fatores que podem contribuir para o prognóstico menos favorável. [1,3,6] As curvas de sobrevivência foram aumentando ao longo dos anos devido não só à melhoria das técnicas cirúrgicas como também ao uso de novos agentes de quimioterapia, à melhoria dos cuidados paliativos e continuados e do uso da radioterapia. [4,8,13]

O tumor de Wilms é quimio- e radio- sensível e o tratamento segue os mesmos princípios (qualquer que seja a faixa etária do doente) através da cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia. Estes protocolos foram criados por duas instituições oncológicas reconhecidas: The National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG) na América do Norte e The International Society of Pediatric Oncology (SIOP) na Europa [5,17]. Enquanto que o grupo americano recomenda realização de nefrectomia como primeira abordagem com a intenção de definir o estadio do tumor e estudar a sua histologia, o grupo europeu defende quimioterapia pré-operatória em todos os doentes com mais de 6 meses de idade com o objetivo de reduzir a massa tumoral e evitar o risco de possível disseminação de células tumorais no decorrer da cirurgia [1,5]. No caso clínico descrito, a doente seguiu a abordagem europeia com quimioterapia pré-operatória e posterior nefrectomia.

O estadiamento da doença é, por consequente, baseado na extensão anatômica do tumor e, atualmente, é dividido em dois grupos dependendo do uso de quimioterapia antes ou após a cirurgia. [5,7,14,17]

Assim, podemos dividir em 5 estádios:

ESTADIAMENTO APÓS QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA - SIOP

ESTADIAMENTO APÓS CIRURGIA (SEM QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA) - NWTS

I	Tumor limitado ao rim, mantendo superfície cápsula renal intacta. Margens cirúrgicas livres. Sem infiltração da árvore pielocalicial/uretero. Vasos do seio renal não invadidos; pode haver invasão vasos intrarrenais. Presença de tumor necrótico no seio renal/tecido adiposo perirrenal não aumenta o estádio. Biópsia percutânea permitida.	Tumor limitado ao rim, com ressecção completa. Não ocorreu ruptura ou biópsia pré-remoção tumoral. Sem penetração da cápsula renal ou envolvimento vasos do seio renal.
II	Extensão além do rim ou penetração na cápsula renal e/ou pseudocápsula fibrótica em direção ao tecido adiposo perirrenal; no entanto, ressecção completa. Infiltração do seio renal e/ou vasos sanguíneos/linfáticos fora do parênquima mas com possível ressecção em bloco. Invasão de órgãos adjacentes ou veia cava com possível ressecção completa. Biópsia percutânea permitida.	Extensão além da cápsula renal mas com ressecção completa sem evidência de tumor nas margens cirúrgicas. Infiltração da cápsula renal ou invasão dos vasos do seio renal.
III	Excisão incompleta tumor, que se estende além das margens cirúrgicas. Nódulos linfáticos abdominais envolvidos. Ruptura tumoral durante/após cirurgia. Penetração na área peritoneal. Trombo tumoral presente na ressecção. Biópsia cirúrgica tumoral antes quimio neoadjuvante ou cirurgia.	Tumor residual micro- ou macroscópico no pós-operatório, incluindo tumor inoperável, margens cirúrgicas positivas, metástases ganglionares, citologia peritoneal positiva ou trombo tumoral. Ruptura tumoral ou biópsia antes da ressecção.
IV	Metástases hematogêneas ou linfáticas na região abdominopélvica.	Metástases hematogêneas ou linfáticas extra-abdominais.
V	Tumor bilateral no diagnóstico.	Envolvimento bilateral renal presente no diagnóstico.

O grupo SIOP classifica histologicamente o tumor em três grupos de risco (baixo, intermédio e alto), tendo em conta as alterações histopatológicas induzidas pela quimioterapia. [5]

Baixo:

Nefroma mesoblástico;
Nefroblastoma totalmente necrótico;
Nefroblastoma quístico
parcialmente diferenciado.

Intermédio:

Epitélio;
Estroma;
Regressivo;
Misto;
Anaplasia focal.

Alto:

Blastema;
Anaplasia difusa;
Sarcoma de células claras;
Tumor rabdoide.

No caso da doente, o tumor foi classificado como de risco intermédio.

O grupo NWTS classifica o tumor baseado apenas na presença de anaplasia. [5]

As complicações cirúrgicas mais frequentes estão associadas a obstrução intestinal, hemorragias e infeção no local cirúrgico. [5]

Em 2004, Reinhard *et al.* pertencentes ao grupo SIOP, estudaram 30 doentes com mais de 16 anos de idade que seguiram protocolos pediátricos e registaram remissão completa em 24 doentes, com uma sobrevivência livre de eventos de 54% e uma sobrevivência global de 83% durante os 4 anos de observação, concluindo que os adultos podem ser curados numa grande percentagem de acordo com os protocolos pediátricos. [12]

No entanto, em 2012, Ali *et al.* compararam os dados recolhidos por Reinhard com os obtidos no estudo que realizaram entre 1973 e 2007 com 2342 doentes (93.5% pediátricos e 6.5% adultos) e concluíram que, ao contrário do que o grupo europeu defendia, o outcome dos doentes adultos com tumor de wilms é pior (na respetiva equivalência em termos de estadiamento) seguindo os mesmos tratamentos standardizados que as crianças por múltiplas razões nomeadamente devido ao estadiamento inadequado, ao atraso no diagnóstico patológico e no tratamento, ao diagnóstico incorreto de tumores mais agressivos com consequente sobretratamento com quimioterapia e radioterapia. [11]

Em termos de terapêutica sistêmica, os agentes mais eficazes são Actinomicina D, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Etoposido, Ifosfamida e Carboplatina. Existe uma maior toxicidade nos adultos. [5,8] A Actinomicina D e a Vincristina são os mais utilizados no estágio I e II por serem agentes menos agressivos. [5,7,16] A estes fármacos estão associados efeitos adversos como a neuropatia, mucosite, toxicidade hematológica (anemia, trombocitopenia, neutropenia) e, menos frequentemente, hepatotoxicidade. O uso de Ifosfamida, Carboplatina e Etoposido nos casos de recorrência da doença tem mostrado resultados promissores, com remissão completa em 27% dos casos e remissão parcial em 55%. [5] Doentes que realizem estes fármacos têm tendência a intensos efeitos hematológicos tóxicos com marcadas pancitopenias e efeitos não-hematológicos como náuseas e vômitos, choque séptico, hepatotoxicidade, proteinúria, hipofosfatemia, hipocalcemia e doença renal crônica. Os efeitos adversos tardios observados correspondem a cardiotoxicidade (insuficiência cardíaca é o mais frequente), disfunção reprodutiva, insuficiência renal crônica e aumento de risco de neoplasias secundárias como osteossarcoma, neoplasia da mama, linfoma, neoplasia do aparelho gastrointestinal, melanoma e leucemia aguda. [5] No caso da doente em questão, houve uma marcada toxicidade hematológica com necessidade de transfusões regulares. O episódio de convulsão no contexto de trombose venosa dural, por exclusão de etiologia neoplásica secundária ou outra, foi atribuído a possível efeito adverso raro da quimioterapia. A radioterapia é habitualmente destacada para estágios mais avançados. [5,7] A incidência de metástases é mais baixa nas crianças (10%) em comparação com os adultos (29%). [4] O prognóstico depende de vários fatores nomeadamente o tipo de histologia tumoral, o tempo desde a primeira remissão, o estadiamento, terapêuticas efetuadas e o local da recidiva. [5]

Poucos são os casos descritos na literatura médica em todo o mundo e, como visto anteriormente, não há uma abordagem terapêutica própria estabelecida para estes doentes. Devido à sua raridade, todos os casos de tumor de Wilms em adultos devem ser estudados e registados com o objetivo de contribuir para a melhor compreensão desta doença, para o desenvolvimento de futuras *guidelines* de intervenção e possível melhoria do prognóstico.

Agradecimentos

Após finalização deste trabalho de pesquisa, cujo objetivo era dar a conhecer o caso de uma doença rara e o seu impacto, gostaria de agradecer aos meus orientadores, Dr. Tiago Ribeiro de Oliveira e Prof. Dr. Tito Leitão do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte - Hospital Santa Maria pela orientação, dedicação e ajuda na construção e concretização deste trabalho final de mestrado. À Dra. Saudade André do Serviço de Anatomia Patológica, ao Dr. Rodrigo Ramos e Dr. Eduardo Silva do Serviço de Urologia, do Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), e à Dra. Aurora Tomaz e toda a sua equipa de Cuidados Paliativos do Hospital Garcia de Orta em Almada, o meu muito obrigada por toda a disponibilidade, ajuda e apoio fornecido na construção deste caso clínico.

Aos meus pais, à minha tia e toda restante família, ao meu namorado, colegas e amigos, o meu eterno obrigada por todo o apoio possível e imaginário na concretização deste trabalho.

À minha melhor amiga, este trabalho é teu. Apesar de não teres tido a oportunidade de o conhecer, tinhas conhecimento que o estava a realizar e, como tal, espero ter cumprido a minha obrigação e dever enquanto tua amiga e estudante de medicina de dar a conhecer a tua luta diária contra esta doença. Até um dia.

Bibliografia

- [1] Modi S, Woi Tang K, Inglis Po, Collins S. Adult Wilms' Tumour: Case Report and Review of Literature. *J Kidney Cancer VHL* 2016; 3(2):1-7.
- [2] Huszno J, Starzyczny-slota D, Jaworska M, Nowara E. Unfavorable prognosis of nephroblastoma in adults. *Cent European J Urol* 2013; 66(1):45-48.
- [3] Orditura M, de Vita F, Catalano G. Adult Wilms' Tumor, A Case Report. *American Cancer Society* 1997; 80:1961-5.
- [4] Bera G, Ara Z, Sengupta M, Chatterjee U, Mukhopadhyay. Wilms' Tumour in na Adult – A Case Report of as Unusual Lesion. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(8): ED11-ED12.
- [5] Huszno J, Starzyczny-slota D, Jaworska M, Nowara E. Adult Wilms' tumor – diagnosis and current therapy. *Cent European J Urol* 2013; 66(1):39-44.
- [6] Geethamani V, Kusuma V, Gowda KS, Saini ML. Adult Wilms' tumour: a case report with review of literature. *Diagn Pathol* 2006; 1:46-8.
- [7] Protocolo de tratamiento para tumor de wilms, *adaptado del NWTS IV*
- [8] Mahhmoud F, Allen M, Cox R, Davis R. Wilms Tumour: An Uncommon Entity in the Adult Patient. *Perm J* 2016; 20(2):e119-e121.
- [9] Albuquerque M, Vieira S, Rego C, Fortes E, Santana G. Tumor de Wilms em adulto: relato de caso. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(4): 307-310.
- [10] Masuda H, Azuma H, Nakajima F, Watsuji T, Katsuoka Y. Adult Wilms' tumor with calcification untreated for 5 years – a case report. *BMC Urol.* 2004; 4: 5.
- [11] Ali A, Diaz R, Shu HK, Paulino A, Esiashvili N. A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program Comparison of Adult and Pediatric Wilms' Tumor. *Cancer* 2012; 118:2541-51.

[12]Reinhard H, Aliani S, Ruebe C, Stockle M, Leuschner I, Graf N. Wilms' Tumor in Adults: Results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01/Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) Study. *J Clinical Oncology* 2004; 22:4500-4506.

[13]Costa MV. Tumor de Wilms - Experiência do Serviço de Pediatria do IPOFG / Porto. *Acta Pediatr. Port.* 1996; N.5 7; Vol. 26: 381-5.

[14]Bhatnagar S. Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2009 Jan-Mar; 14(1): 6–14

[15]Mitry E, Ciccolallo L, Coleman MP, Gatta G, Pritchard-Jones K, Incidence of and survival from Wilms' tumour in adults in Europe: Data from the EURO CARE study. *European Journal of Cancer* 2006; 2363-2368.

[16] Van den Heuvel-Eibrink M, Hol J, Pritchard-Jones K, Van Tinteren H, *et al*, on behalf of the International Society of Paediatric Oncology — Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG), Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol. *Nature reviews, Urology* 2017; Volume 14 734-752.

[17] Lopes R, Armando Lorenzo A, Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):670.

Kilton L, Matthews MJ, Cohen MH. Adult Wilms' Tumour: a report of prolonged survival and review of literature. *J Urol* 1980; 124: 1-5.

Babain RJ, Skinner DG, Waisman J. Wilms' tumor in the adult patient: diagnosis, management and review of the world medical literature. *Cancer* 1980; 45:1713-9.

Hentrich UM, Meister P, Brack NG, Lutz LL, Hartenstein RC. Adult Wilms' tumor. *Cancer* 1995; 75:545-51.

Kattan J, Tournade MF, Culine S, *et al*. Adult Wilms'tumour: review of 22 cases. *Eur J of Cancer* 1994; 30A:1778-1782.

- Bozeman G, Bissada NK, Abboud MR et al. Adult Wilms'tumor: prognostic and management considerations. *Urology* 1995; 45:1055-1058.
- Byrd R, Evans E, D'Angio D. Adult Wilms tumor: Effect of combined therapy on survival. *J Urol* 1982; 127:648-651.
- Kartsanis G, Douros K, Ravazoula P, et al. Adult Wilms' tumor: a case report and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39:3-6.
- Patil TV, Patel KM, Shukla SN, Parikh BJ, Anand As, Shah MS. Adult Wilms' tumor. Case Report. *Indian J Med Pediatr Oncol.* 2008; 4:37-40.
- Rebecca L.Byrd, Audrey E.Evans, Giulio J.D'angiot. Adult Wilms Tumor: Effect of Combined Therapy on Survival. *J Urol.* 1982; Volume 127, Issue 4, Pages 648-651.
- Segers H, van den Heuvel-Eibrink M, Coppes Max, Aitchison M, Bergeron C, Camargo B. Management of adults with Wilms' tumor: recommendations based on international consensos. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2011; Vol 11, 1107-1115, Issue 7.
- Li JJ1, Huang HH, Shen J, Jiang JY, Pan F, Yu ST, Kang Y, Zhao XX, Yan XC, Liang HJ. Multimodal therapy for adult Wilms' tumour: an experience from one centre. *Clin Transl Oncol* 2011;13(9):672-6.
- Zdrojowy R, Sawicz-Birkowska K, Apoznański W, Patkowski D, Szydełko T, Pietras W, Dembowski J. Adult Wilms tumour. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(3):691-6.
- Dalul J, Menéndez N, Quilici N, Dalul A, Gancedo D, Rivadera R. Tumor de Wilms en el adulto. *Rev. Arg. de Urol.* 2011; Vol. 76 (3) 2011 (137-140).
- Leal MJ, Gonçalves M, Moreira da Silva J, Roza de Oliveira J. TUMOR DE WILMS' NA CRIANÇA: Revisao de 38 casos. *Ata Médica Portuguesa* 1991; 4:13-18.

